

イヌ出血性ショックモデルにおける Hypertonic Saline Dextran 投与後の循環動態の変化と nitric oxide の関与

木村 文彦

Hypertonic Saline Dextran (HSD) は、出血性ショックや熱傷ショックに対して少量 bolus 投与 (4 ml/kg) で心拍出量 (CO) を増加させることが知られている。その作用機序としては、循環血漿量増加作用、末梢血管拡張作用、心収縮性増強作用が報告されているが、その一方で投与直後に起こる著明な末梢血管抵抗 (SVR) の減少と一過性の平均血圧 (mBP) の低下の原因は未だ説明されていない。我々は、この HSD 投与直後の SVR の減少に血管内皮由来弛緩因子である一酸化窒素 (NO) が関与しているという仮説を立て、イヌ出血性ショックモデルに nitric oxide synthase 阻害剤である L-NMMA を投与することで、これら SVR と mBP の反応がどのように変化するかを検討した。

雑種成犬を L-NMMA 投与群 (n = 6) とコントロール群 (n = 6) の2群に分け、両群とも大腿動脈から脱血して約30分間 mBP を 50 mmHg に維持した。その後、L-NMMA 投与群には 5 mg/kg の L-NMMA を静脈内投与した。コントロール群には同量の生理食塩水を投与した。次いで両群に 4 ml/kg の HSD を30秒間で投与し、直後の循環動態を反復測定分散分析法で比較検討した。

脱血前、脱血後、HSD 投与の前後における心機能には2群間で有意な差は見られなかった。HSD 投与直後の循環動態では、両群とも mBP は急激に低下し、それに引き続いて CO の増加が認められた。SVR の変化については両群間で有意差を認めた ($p = 0.017$)。すなわち、コントロール群では投与直後より投与前値の20%近くまで急激に減少した後、90秒頃から増加した。一方 L-NMMA 投与群では SVR は40~120秒の間でコントロール群に比べて緩徐に減少し、120秒以降ゆっくりと投与前値の60%まで増加した。

L-NMMA による SVR 減少の抑制効果は部分的であったことから HSD 投与直後の SVR 減少の一部に NO が関与していることが示唆された。

(平成14年10月29日受理)

Effects of Nitric Oxide on Hemodynamic Change by Administration of Hypertonic Saline Dextran in Canine Hemorrhagic Shock

Fumihiko KIMURA

It has been widely known that a small bolus injection (4ml/kg) of hypertonic saline dextran (HSD) increases cardiac output (CO). Some mechanisms such as an increase in intravascular volume expansion, dilatation of blood vessels, and an increase in cardiac contractility have been reported. However, the mechanisms of the remarkable decrease in systemic vascular

resistance (SVR) and the temporary decrease in mean blood pressure (mBP) immediately after injection, remain unclear. We hypothesized that nitric oxide (NO), an endothelium-derived relaxing factor (EDRF), may contribute to the decrease in SVR just after the bolus injection of HSD, and clarified whether L-NMMA, a NO synthase inhibitor, reversed the hemodynamic change in a canine model of hemorrhagic shock.

Twelve dogs were divided into two groups: an L-NMMA group ($n = 6$) and a control group ($n = 6$). In both groups, hemorrhagic shock was achieved by drawing blood from the femoral artery and mBP was maintained at 50 mmHg for 30 min. The animals in the L-NMMA group were administered 5 mg/kg of L-NMMA. Then, all the animals in both groups received HSD (4 ml/kg) for 30 seconds. Hemodynamic data were obtained periodically, and were statistically analyzed using the repeated measure ANOVA.

After administration of HSD, mBP immediately decreased, and then CO remarkably increased in both groups. There was a significant difference in SVR between the two groups. In the control group, SVR decreased to 20% of pre-injection, and a steady recovery was achieved after 90 seconds. In the L-NMMA group, SVR decreased more slowly between 40~120 seconds than that in the control group, then it rose to 60% of pre-injection.

Since the decrease in SVR was not completely reversed by L-NMMA, we concluded that NO may play partial role in the hemodynamic change induced by HSD. (Accepted on October 29, 2002)

Kawasaki Igakkaishi 29(1): 31-39, 2003

Key Words ① Hypertonic saline dextran (HSD) ② Nitric oxide (NO)
③ L-NMMA ④ Systemic vascular resistance (SVR)

はじめに

Hypertonic Saline Dextran (HSD) は、一般に 7.5% NaCl と 6% デキストランからなる溶液で、出血性ショックや熱傷ショックに対して少量 bolus 投与 (4 ml/kg) で心拍出量を増加させ末梢循環改善作用があることが知られている^{1)~4)}。そのため、出血性ショックなどの hypovolemic shock に対する病院前治療薬として注目されるようになった⁵⁾。その作用機序は、循環血漿量増加作用^{3), 6), 7)}、末梢血管拡張作用^{7), 8)}、心収縮性増強作用^{9)~11)}が報告されており、我々もこれまでに出血性ショックおよび熱傷性ショックに対する HSD の少量投与で心拍出量が増加し、末梢循環が改善されることを報告してきた^{12), 13)}。

一方、HSD の bolus 投与直後には著しく末梢血管抵抗 (SVR: systemic vascular resistance)

が減少し一過性の血圧低下が起こることも特徴の一つであるが、この発生機序については解明されていない。この SVR 減少の機序として我々は血管内皮由来弛緩因子 (EDRF: endothelium derived relaxing factor) である一酸化窒素 (NO: nitric oxide) の関与に着目した。すなわち高張溶液である HSD の bolus 投与により血管内皮は化学的・物理的刺激を受け NO を産生し、その血管拡張作用により SVR が減少して一過性の血圧低下が出現するというメカニズムを考えた。そこで我々は HSD 投与後に見られる循環動態の変化に NO が関与するという仮説をたて、NO 合成酵素 (NOS: NO synthase) 阻害剤を投与することによりこの反応がどう変化するかを検討してきた。これまでに健常犬に対して NOS 阻害剤である L-NMMA (N^G-monomethyl-L-arginine) を投与し、HSD 投与後の循環動態に非投与群と有意な変化が見られなかったことを報告した¹⁴⁾。今回我々はイヌ出血性

ショックモデルを用い、HSD 投与による循環動態への影響を観察すると同時に L-NMMA を投与した群をつくり、SVR 減少の因子としての NO の関与の有無を検討した。なお、非イオン性高張溶液は心収縮性増強効果を有することが報告⁹⁾ されているが、我々のこれまでの研究では HSD 投与により心収縮性は変化しないことを認めており^{12)~15)}、この点についても今回の検討に加えた。

方 法

本実験は川崎医科大学動物実験委員会の承認を受け、川崎医科大学の動物実験指針に基づいて実施された。(承認 No.02-049, 2002年)

実験には体重15~27 kg (21.4 ± 3.9 kg) の雑種成犬12頭を使用した。

実験を行うにあたり、ketamine (10 mg/kg) を筋注後、pentobarbital (30 mg/kg) 静脈内投与下に気管挿管し機械的人工呼吸 (FiO_2 0.5, VT 15 ml/kg, 従量式調節換気) を行った。麻酔は 1% halothane の吸入麻酔で維持し筋弛緩剤として Pancuronium (0.1mg/kg) を適宜静注した。輸液用カテーテルを外頸静脈に留置して、加温した生理食塩液を 18 ml/kg/hr の速度で脱血操作を行う直前まで投与した。内頸動脈には動脈圧測定用カテーテルを留置し、大腿動脈には脱血用カテーテルを留置した。

続いて左第5肋間で開胸を行い、心膜を切開して心臓を露出させ、デジタル超音波測定装置 (Sonometrics: TRX Series 6) の左室 3 軸径 (短軸前後径, 中隔側壁径, 長軸径) 測定用の超音波クリスタル (Sonometrics: 34 AWG Cu) 3 対を心外膜側より刺入して左室心内膜面に装着した。左室圧測定用のカテ先圧トランスデューサー (Millar Instruments: SPC-471 A) を内頸動脈から逆行性に左室内に

留置し、心拍出量測定のために超音波血流計プローベ (Transonic Systems: Flowprobe) を大動脈起始部に装着し、下大静脈にカフオクcluder (IVM: VASCULAR OCCLUDER) を装着した。実験装置の装着後、心膜を粗に閉じ胸腔ドレーンを留置して閉胸し、約 1 時間の安定期間をおいた後に測定を行った。

雑種成犬は L-NMMA 投与群 ($n = 6$) とコントロール群 ($n = 6$) の 2 群に分けた。両群とも大腿動脈に留置した脱血用カテーテルを開放して脱血させ、平均血圧 50 mmHg を約 30 分間維持し出血性ショックモデルを作製した。その後、L-NMMA 投与群は 5 mg/kg の L-NMMA を生理食塩液 10 ml に溶解して静注した。コントロール群は生理食塩液のみを 10 ml 静注した。次いで両群ともに HSD 溶液 4 ml/kg を 30 秒で静注した。

循環動態の測定は、脱血前 (pre-S), 脱血後の出血性ショックモデル完成時 (Shock), L-NMMA 溶液あるいは生理食塩液の投与 10 分後で HSD を静注する直前 (pre-HSD), HSD 投与開始 10 分後 (post-HSD) に行い、平均動脈圧 (mBP), 心拍数 (HR), 心拍出量 (CO), 左室内圧 (LVP), 3 軸の左室内径を測定した。

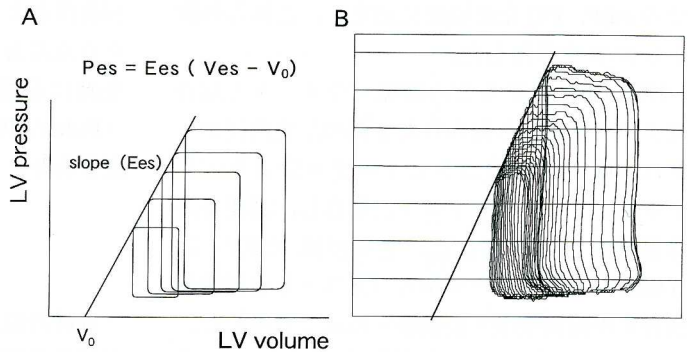


Fig. 1. ESPVR (end-systolic pressure-volume relationship)

Panel A shows the schema of the ESPVR. The horizontal axis is left ventricular volume and the vertical axis is left ventricular pressure. One pressure-volume loop (P-V loop) is a cardiac cycle. Multiple P-V loops are obtained sequentially during preload reduction. A regression line, drawn by following the points with the maximal pressure-volume ratio in each cardiac cycle is called ESPVR. ESPVR is expressed as the following formula; $P_{es} = E_{es} (V_{es} - V_0)$, where P_{es} is end-systolic pressure, E_{es} is end-systolic elastance, V_{es} is end-systolic volume, and V_0 is the volume axis intercept of the ESPVR. Panel B shows a practical ESPVR drawn by typical P-V loops in a dog.

Table 1. Hemodynamic parameters at pre-hemorrhagic shock

	Control (n=6)	L-NMMA (n=6)
weight (kg)	22.3 ± 4.5	20.5 ± 3.6
HR (beats/min)	125 ± 14.3	143 ± 14.5
mBP (mmHg)	102 ± 10.1	115 ± 16.9
CO (l/min)	2.37 ± 1.37	2.16 ± 0.61
SVR (dyne·sec/cm ⁵)	4141 ± 1658.9	4526 ± 1267.6
EDV (ml)	59.2 ± 27.9	51.4 ± 9.7
dp/dt max (mmHg/sec)	1852 ± 463.8	2024 ± 361.9
EF (%)	20.5 ± 4.8	25.2 ± 10.5
Ees (mmHg/ml)	6.53 ± 3.87	5.91 ± 1.68
V ₀ (ml)	21.5 ± 9.0	17.8 ± 11.9
ESV ₉₀ (ml)	42.5 ± 22.4	34.0 ± 13.3

Values are shown as means ± SD. There was no significant difference between the L-NMMA group (n = 6) and the control group (n = 6). HR: heart rate, mBP: mean blood pressure, CO: cardiac output, SVR: systemic vascular resistance, EDV: left ventricular end-diastolic volume, EF: ejection fraction, dp/dt max: maximal rate of left ventricular pressure rise, Ees: slope of the ESPVR (end-systolic pressure-volume relationship), V₀: volume axis intercept of the ESPVR, ESV₉₀: end-systolic volumes measured at 90 mmHg of the end-systolic pressure in order to confirm the ESPVR.

また、HSD 投与中ならびに投与直後の超急性期の循環動態の評価として、投与開始後5分までの mBP, CO を連続的に測定し、これらの値から SVR を算出した。

BP, HR, LVP などの循環パラメータと超音波クリスタルから得られた3軸の左室内径データは、PC/AT 互換コンピューターによりデジタル化してハードディスクに保存し、必要な計算処理を行い評価した。左室容積 (LVV) は3軸の左室内径データから ($\pi/6 \times$ 左室短軸前後径 \times 中隔側壁径 \times 長軸径) の式で算出した。mBP は (収縮期血圧 + 拡張期血圧 $\times 2$) / 3 で求め、SVR は $80 \times \text{mBP} / \text{CO}$ で計算した。

心収縮性については、下大静脈のカフオクルーダーを膨らませて静脈還流を減少させつつ得られた左室圧-容積曲線 (P-V loop) から収縮末期圧容積関係 (ESPVR: end-systolic pressure-volume relationship)^{16), 17)} を求めて評価した (Fig. 1)。すなわち、LVP と上記の計算により

算出した LVV から1周期の P-V loop 毎に LVP/LVV が最大となる点を収縮末期点 (end-systolic point) として、各 P-V loop 毎の収縮末期点 (圧: Pes, 容積: Ves) を $\text{Pes} = \text{Ees}(\text{Ves} - \text{V}_0)$ の回帰直線式に fitting して傾き (Ees) と X 軸切片 (V₀) を求めた。同時に ESPVR の位置の変動を調べるため、左室収縮末期圧が 90 mmHg の時の収縮末期容積 (ESV₉₀) を上記の ESPVR の式から求めた¹⁸⁾。また、その他の心収縮性の指標として LVP の一次微分の最大値 (dp/dt max), 左室駆出率 (EF) をコンピューターで計算して求めた。これらの測定は循環動態の測定と同様 pre-S, Shock, pre-HSD, post-HSD のタイムポイントにおいて行った。

結果は平均値 ± 標準偏差で表した。統計学的検討は統計ソフト

(SAS institute: StatView 5.0) を用い、二元反復測定分散分析法 (repeated measure ANOVA) で両群間および群内の変動を比較検討し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。各測定時間における群内変動に有意差を認めた場合は post-hoc テスト (Fisher's PLSD) を各群で行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

両群の脱血前の値 (体重, 循環動態および心収縮性指標) の比較を Table 1 に示す。いずれの値にも両群間に有意差を認めなかった。

Figure 2 は HSD 投与後超急性期における循環動態の変化 (mBP, CO, SVR) を HSD の投与前の値に対する百分率で表示したグラフである。HSD の投与により mBP (Fig. 2-a) は直後に一過性に上昇した後、急激に低下し、投与後50秒で最低値となり、その後再上昇した。最

低値は、コントロール群 $42.6 \pm 15.9\%$ ，L-NMMA 投与群 $54.3 \pm 21.6\%$ であり，L-NMMA 投与群の方が低下の割合が小さかったが群間には差がなかった。CO (Fig. 2-b) は最初の30秒までは緩徐に増加していたが，40秒を過ぎた頃から急激に増加し始め，コントロール群で $357.9 \pm 113.6\%$ ，L-NMMA 投与群で $306.7 \pm 102.8\%$ まで増加した後，緩徐に減少した。この変化にも群間に差はみられなかった。SVR (Fig. 2-c) はコントロール群では HSD の投与開始直後から急激に前値の $21.1 \pm 7.1\%$ まで減少した後，90秒頃から増加した。一方，L-NMMA 投与群では40～120秒の間でコントロール群と比べて SVR は緩徐に減少し，120秒以降ゆっくりと増加していた。この変化は統計学的に両群間で有意差を認めた ($p = 0.017$)。

Figure 3 は両群の pre-S, Shock, pre-HSD, post-HSD における循環動態の変化を pre-S の値の百分率で表したものである。HR はショック後に増加した後は，L-NMMA 溶液・生理食塩液の投与あるいは HSD 投与によってもほとんど変化はみられなかった。mBP は L-NMMA 投与群で L-NMMA 投与後に上昇したが，コントロール群には変化はなかった。また，両群とも HSD の投与により投与前に比べて著明な mBP の上昇（両群とも $p < 0.01$ ）が認められたが，両群間に差はなかった。CO は HSD 投与で両群ともに著明な増加（両群とも $p < 0.01$ ）が認められたが，群間には差はなかった。SVR は L-NMMA 投与に

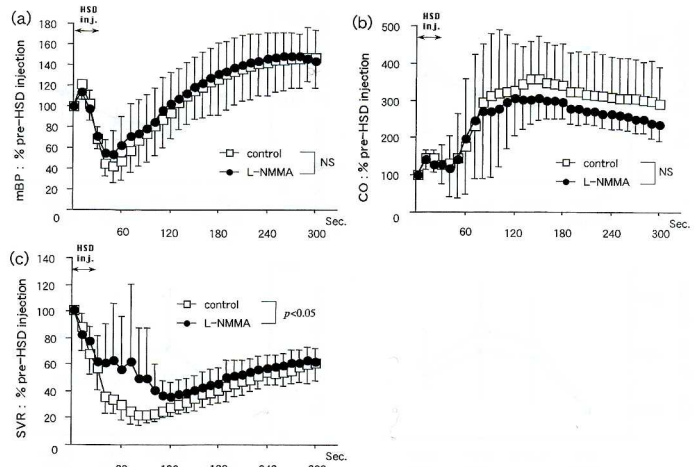


Fig. 2. Percent changes from pre-HSD injection

Values are shown as means \pm SD. All parameters were plotted every 10 seconds after initiation of HSD. (a, b) There was no significant difference in mBP and CO (NS: no significance). (c) In SVR, there was a significant difference between the two groups ($p < 0.05$ by repeated measure ANOVA).

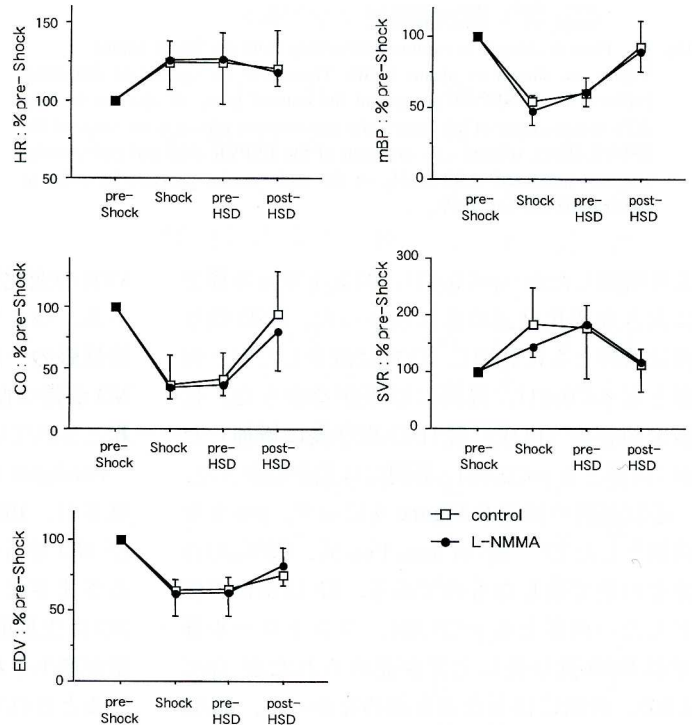


Fig. 3. Percent changes in hemodynamic parameters from pre-Shock values

Values are shown as means \pm SD. There was no significant difference between the L-NMMA group and the control group in heart rate (HR), mean blood pressure (mBP), cardiac output (CO), systemic vascular resistance (SVR) and left ventricular end-diastolic volume (EDV).

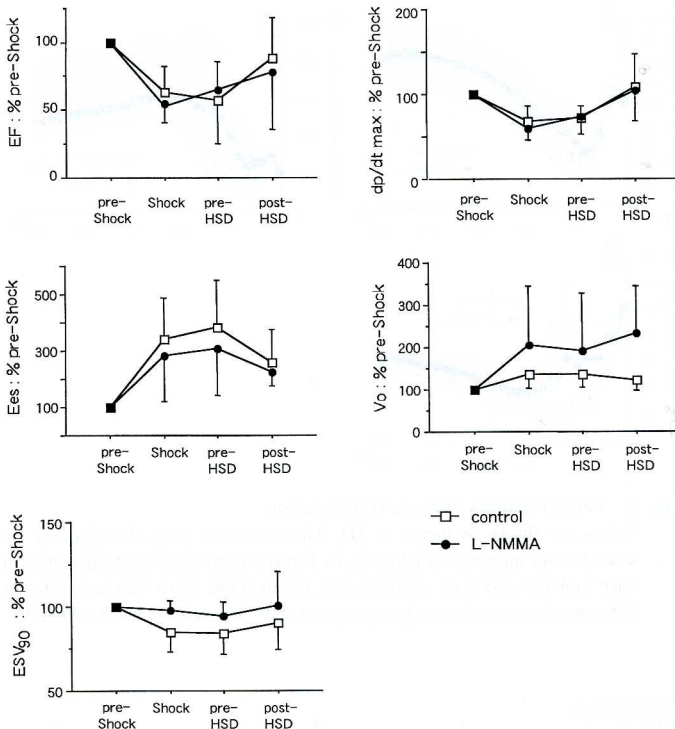


Fig. 4. Percent changes in cardiac contractility from pre-Shock values

Values are shown as means \pm SD. There was no significant difference between the L-NMMA group and the control group in ejection fraction (EF), maximal rate of left ventricular pressure rise (dp/dt max), slope of the ESPVR (Ees), volume axis intercept of the ESPVR (V_0) and end-systolic volumes measured at 90 mmHg of the end-systolic pressure in order to confirm the ESPVR (ESV₉₀).

より増加したが ($p < 0.01$), コントロール群では大きな変化は認められなかった. HSD 投与後は両群ともに著明に SVR は減少したが (両群とも $p < 0.01$), 群間には差がなかった. 拡張末期容積 (EDV) は HSD 投与後に増加したが (両群とも $p < 0.05$), 群間には差がなかった.

心収縮性の検討を Figure 4 に示す. pre-S を前値とした EF, dp/dt max, Ees, V_0 , ESV₉₀ の百分率の値で表したものである. EF は出血で低下した (両群とも $p < 0.05$). コントロール群では HSD 投与後に上昇が認められたが ($p < 0.05$), 群間には有意差を認めなかった. dp/dt max は出血により低下し (L-NMMA 投与群で $p < 0.01$, コントロール群で $p < 0.05$), HSD 投与後に上昇した (両群とも $p < 0.05$) が, 群間には差を認めなかった. Ees は, 出血により

上昇し (両群とも $p < 0.01$), HSD 投与により両群ともに僅かに低下したが有意差はなく, また群間にも差を認めなかった. V_0 , ESV₉₀ は群内, 群間ともに差を認めなかった.

考 察

HSD に関する研究は古くよりさまざまなものが行われているが, bolus 投与後の超急性期の循環動態について観察, 言及しているものは殆どなく, そのメカニズムは未だ解明されていない. 我々は, HSD 投与後の循環動態の変化, 特に血管の拡張作用に NO が関与するという仮説のもと NOS 阻害剤を投与して HSD 投与直後の循環動態を観察した. 今回の研究では, HSD の bolus 投与直後の超急性期の SVR の減少が, L-NMMA (5mg/kg) の投与によって部分的に抑制されることが確認された.

この結果は HSD 投与による

SVR の変化に NO が関与することを示唆している. つまり HSD 投与後にみられる著明な血管拡張の一部は, HSD 投与により誘導された NO が持つ血管平滑筋の弛緩作用によって引き起こされていると考えられる.

Furchgott ら¹⁹⁾ によって 1980 年に EDRF が発見され, 1987 年には Ignarro ら²⁰⁾ がその EDRF が NO であることを証明して以来, NO に関するさまざまな研究が行われてきた. 生体内で NO は生理的な状態においては, 持続的に一定量が産生されており血液循環の調節に関与しているとされている²¹⁾. また, 血管内皮はアセチルコリンやヒスタミンなどによる化学受容体の刺激や拍動性伸展張力, ずり応力 (shear stress) などの物理的刺激を受けると NO の産生が促される^{22)~24)}. 特に shear stress による NO の産生

について Korenaga ら²⁵⁾は、ウシ胎児大動脈から採取した血管内皮に shear stress を負荷すると強さに依存して内皮細胞内 cGMP 濃度が増加し、この反応は L-NMMA にて完全に抑制されたとしており、このことから shear stress が強くなると NO 産生が増加すると報告している。shear stress の強さは血流の粘性と速度勾配（血流速度を血流の中心から血管壁への距離で微分した値）の積で決まる^{24), 25)}。HSD は高張で dextran を含むため粘調な溶液であり、しかも本研究においては HSD を bolus 投与しているため局所の血流速度を非常に上昇させる可能性があることから shear stress による NO 産生の関与は大いに考えられる。

Vacca ら²⁶⁾はブタの冠動脈に高張 Na 溶液を一定流量で投与すると濃度依存性に冠動脈が拡張し、この拡張は L-NAME (N^G-nitro-L-arginine methyl ester) の冠動脈投与にて消失することを示した。この結果は高張 Na 溶液の局所投与によるブタの冠動脈の拡張作用に NO が関与することを示唆するものである。一方、Krausz ら²⁷⁾はラットの出血性ショックモデルに L-NAME を静脈内投与すると一旦血圧は上昇するものの、7.5%食塩液を静脈内投与すると血圧が低下するため、7.5%食塩液による血管拡張作用は NOS 阻害剤を用いても抑止できないことを示した。また我々もこれまでに健常犬に対して今回の研究より少量の L-NMMA (1mg/kg) を全身投与し、その循環動態および心収縮性が非投与群と有意な変化が見られなかったことを報告した¹⁴⁾。これらは、HSD 投与後の血管拡張作用に NO 以外の血管弛緩因子^{22), 23), 28)}が関与していることを示唆していると思われる。今回の我々の研究において、L-NMMA によって SVR の減少が緩徐となっていたのは HSD 投与開始後40秒から120秒の間であり、その後 SVR はコントロール群と同じようにゆっくりと増加していた。このように SVR 抑制効果は部分的であったことから、HSD 投与による血管拡張作用には、NO 以外にも Prostaglandin I₂や内皮依存性過分極因子²⁸⁾などの

様々な血管弛緩因子が関与しており、NO はその内の一種類にすぎないためではないかと考えられる。つまり、L-NMMA で抑制できない血管弛緩因子が HSD 投与直後の血管拡張作用に大きく関与している可能性があると思われる。

今回の研究には出血性ショックモデルを使用した。出血侵襲で発現する NOS は cNOS であり出血により速やかに産生量は増加するという報告もある²⁹⁾。また開胸による手術操作や出血侵襲下で炎症性サイトカインが産生され、サイトカインにより iNOS が誘導され³⁰⁾、多量の NO が持続的に産生されていたとも考えられる。HSD の投与を行う前にすでに NO の産生が過剰となっており、HSD 投与が更に循環動態への影響を増強させた可能性もある。L-NMMA の効果は濃度に依存する³¹⁾ため更に投与量を増やせば抑制効果が顕著になると考えられ今後の検討が必要なところである。

HSD の心収縮性に及ぼす影響については議論のあるところであり、収縮性増強があるという報告^{10), 11)}とみられないという報告^{12), 13), 32)}に分かれている。我々のこれまでの研究においては収縮性の増強は認めていない^{12)~15)}。今回の研究において Ees は、脱血後に一旦上昇したが、HSD 投与後は両群ともに有意な変化は認めなかった。脱血後の上昇は出血性ショックの初期の段階では内因性的のカテコラミンが増加し心収縮性が増強したためと推定される。HSD の投与により dp/dt max は増加していたが、dp/dt max は前負荷に依存する指標であり³³⁾、EDV の増加、すなわち前負荷の増加に影響されたためではないかと考えられ、前負荷・後負荷の影響を受けにくいとされる Ees では心収縮性の増強効果はみられなかった。なお EF は脱血前から両群とも20~25%と低値であり脱血によって更に低下がみられていたが、これは開胸術や麻酔の影響が関与していると考えられ、我々のこれまでの研究においても同様の結果であった^{13), 14)}。

本研究ではイヌの出血性ショックモデルにおいて HSD の投与直後に現れる血管拡張作用が

L-NMMA によって抑制された。この結果は NO がこの反応に関与していることを示唆している。また、この反応は NO の持つ血管弛緩作用によって引き起こされていると考えられるが、NO 以外にも種々の血管弛緩因子が関与している可能性が推察された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、今回の研究全般にわたり御指導、御鞭撻いただきました川崎医科大学救急医学教室小濱啓次教授、鈴木幸一郎助教授、荻野隆光講師、石原論講師に謝意を表します。また、NO に関して御教授いただきました川崎医療短期大学臨床工学科望月精一助教授に感謝申し上げます。

文 献

- 1) De Felipe J, Timoner J, Velasco IT, Lopes OU, Rocha-E-Silvia Jr M : Treatment of refractory hypovolemic shock by 7.5% sodium chloride injections. *Lancet* 2 : 1002-1004, 1980
- 2) Cross JS, Gruber DP, Burchard KW, Singh AK, Moran JM, Gann DS : Hypertonic saline fluid therapy following surgery : a prospective study. *J Trauma* 29 : 817-826, 1989
- 3) Baue AE, Tragus ET, Parkins WM : A comparison of isotonic and hypertonic solutions and blood on blood flow and oxygen consumption in the initial treatment of hemorrhagic shock. *J Trauma* 7 : 743-756, 1967
- 4) Monafó WW : The treatment of burn shock by the intravenous and oral administration of hypertonic lactated saline solution. *J Trauma* 10 : 575-586, 1970
- 5) Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, Mateer JR, Marx JA, Aprahamian C, Burch JM, Pepe PE : Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension : the USA multicenter trial. *Ann Surg* 213 : 482-491, 1991
- 6) Smith GJ, Kramer GC, Perron P, Nakayama S, Gunther RA, Holcroft JW : A comparison of several hypertonic solutions for resuscitation of bled sheep. *J Surg Res* 39 : 517-528, 1985
- 7) Mazzoni MC, Borgström P, Arfors KE, Intaglietta M : Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am J Physiol* 255 : H 629-H 637, 1988
- 8) Behrman SW, Fabian TC, Kudsk KA, Proctor KG : Microcirculatory flow changes after initial resuscitation off hemorrhagic shock with 7.5% hypertonic saline/6% dextran 70. *J Trauma* 31 : 589-598, 1991
- 9) Wildenthal K, Mierzwia DS, Mitchell JH : Acute effects of increased serum osmolality on left ventricular performance. *Am J Physiol* 216 : 898-904, 1969
- 10) Kien ND, Reitan JA, White DA, Wu CH, Eisele JH : Cardiac contractility and blood flow distribution following resuscitation with 7.5% hypertonic saline in anesthetized dogs. *Circ Shock* 35 : 109-116, 1991
- 11) Horton JW, White DJ, Baxter CR : Hypertonic saline dextran resuscitation of thermal injury. *Ann Surg* 211 : 301-311, 1990
- 12) Ogino R, Suzuki K, Kohno M, Nishina M, Kohama A : Effects of hypertonic saline and dextran 70 on cardiac contractility after hemorrhagic shock. *J Trauma* 44 : 59-67, 1998
- 13) Suzuki K, Ogino R, Nishina M, Kohama A : Effects of hypertonic saline and dextran 70 on cardiac functions after burns. *Am J Physiol* 268 : H 856-H 864, 1995
- 14) 河野匡彦 : Hypertonic saline dextran (HSD) の循環動態に及ぼす影響 - 特に一酸化窒素の関与に関する研究 -. 川崎医学会誌 25 : 297-306, 1999
- 15) 鈴木幸一郎, 荻野隆光, 河野匡彦, 木村文彦, 堀内郁雄, 小林良三, 藤井千穂, 小濱啓次 : Hypertonic saline dextran (HSD) の各種ショックにおける循環改善機序の検討. 体液・代謝管理 16 : 51-57, 2000

- 16) Sagawa K : The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle : definition, modifications and clinical use. *Circulation* 63 : 1223-1227, 1979
- 17) Suga H, Sagawa K : Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circ Res* 35 : 117-126, 1979
- 18) Kass DA, Beyar R, Lankford E, Heard M, Maughan WL, Sagawa K : Influence of contractile state on curvilinearity of in situ end-systolic pressure-volume relations. *Circulation* 79 : 167-178, 1989
- 19) Furchgott RF, Zawadzki JV : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288 : 373-376, 1980
- 20) Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G : Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci* 84 : 9265-9269, 1987
- 21) Rees DD, Palmer RMJ, Hodson HF, Moncada S : A specific inhibitor of nitric oxide formation from L-arginine attenuates endothelium-dependent relaxation. *Br J Pharmacol* 96 : 418-424, 1989
- 22) Moncada S, Higgs A : The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 329 : 2002-2012, 1993
- 23) Busse R, Mülsch A, Fleming I, Hecker M : Mechanisms of nitric oxide release from the vascular endothelium. *Circulation* 87 : V 18-V 25, 1993
- 24) Busse R, Fleming I : Pulsatile stretch and shear stress : physical stimuli determining the production of endothelium-derived relaxing factor. *J Vasc Res* 35 : 73-84, 1998
- 25) Korenaga R, Ando J, Tsuboi H, Yang W, Sakuma I, Toyooka T, Kamiya A : Laminar flow stimulates ATP- and shear stress-dependent nitric oxide production in cultured bovine endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 198 : 213-219, 1994
- 26) Vacca G, Papillo B, Battaglia A, Grossini E, Mary DASG : The effects of hypertonic saline solution on coronary blood flow in anesthetized pigs. *J Physiol* 491 : 843-851, 1996
- 27) Krausz MM, Amstislavsky T, Bitterman H : The effect of nitric oxide synthase inhibition on hypertonic saline treatment of controlled hemorrhagic shock. *Shock* 8 : 422-426, 1997
- 28) 栗山 熙 : 血管平滑筋における内皮依存性過分極因子 (endothelium-derived hyperpolarizing factor : EDHFs) の産生と作用についての最近の話題. *脈管学* 42 : 219-239, 2002
- 29) 須賀弘泰, 中川隆雄, 曾我幸弘, 阿部 勝, 鈴木 忠 : 出血性侵襲およびエンドトキシン投与ラットにおける組織 NO 産生と循環動態 - NOS 阻害剤の治療的効果 -. *日救医* 12 : 261-263, 2001
- 30) Olken NM, Rushe KM, Richards MK, Marletta MA : Inactivation of macrophage nitric oxide synthase activity by NG-methyl-L-arginine. *Biochem Biophys Res Commun* 177 : 828-833, 1991
- 31) Rees DD, Palmer RMJ, Shulz R, Hodson HF, Moncada S : Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol* 101 : 746-752, 1990
- 32) Welte M, Goresch T, Frey L, Holzer K, Zwissler B, Messmer K : Hypertonic saline dextran does not increase cardiac contractile function during small volume resuscitation from hemorrhagic shock in anesthetized pigs. *Anesth Analg* 80 : 1099-1107, 1995
- 33) Little WC : The left ventricular dp/dt_{\max} -end-diastolic volume relation in closed-chest dogs. *Circ Res* 56 : 808-815, 1985